# Bir Hücreden Mükemmel Bir Organizmaya: Doku Oluşumunda Hücre Farklılaşması ve Uzmanlaşmasının Moleküler Mekanizmaları

Ders Sunumu

*Teradigma*

# Dersin Çerçevesi

Tek bir döllenmiş yumurta hücresinden, her biri özel görevler için yapılandırılmış trilyonlarca hücreyi içeren karmaşık bir organizmanın meydana gelmesi, gelişim biyolojisinin merkezinde yer alan temel soruyu oluşturur.

Bu derste ele alınacak katmanlar:

### Genetik Programın Orkestrasyonu

Genomun seçici okunması ve diferansiyel gen ifadesi

### Epigenetik Düzenleme

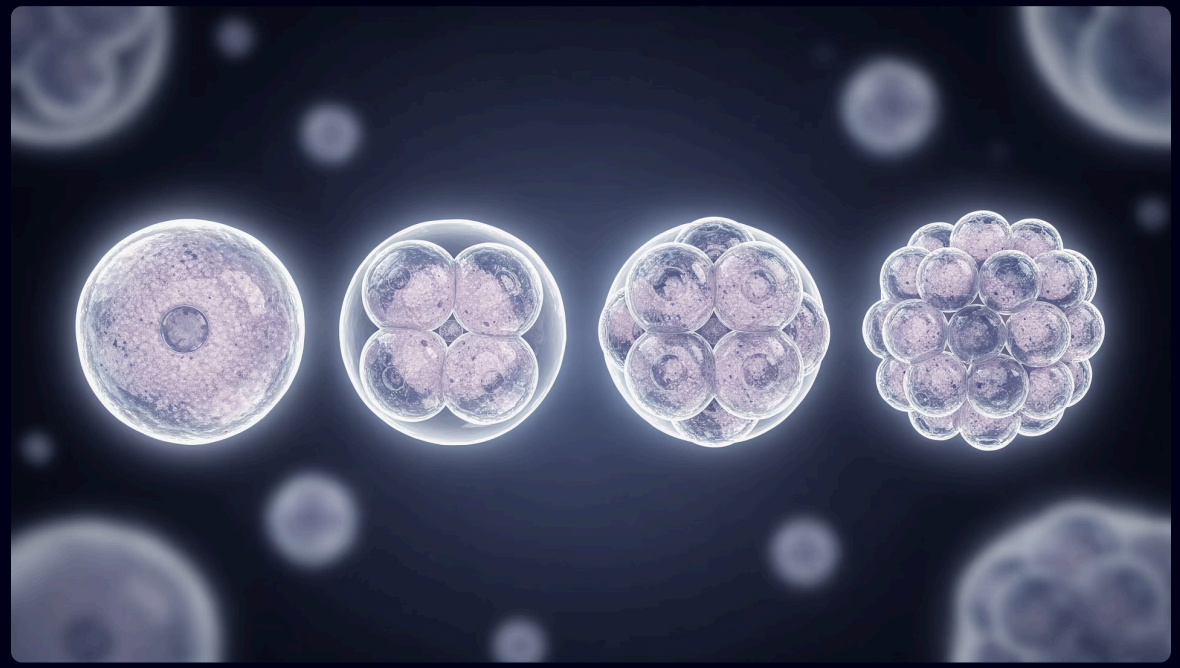
Hücresel hafıza ve kalıtsal gen ifadesi değişiklikleri

### Hücrelerarası Sinyal Ağları

Koordineli iletişim ve kader belirlenmesi

### Fiziksel Kuvvetler

Doku mimarisini şekillendiren mekanik etkenler

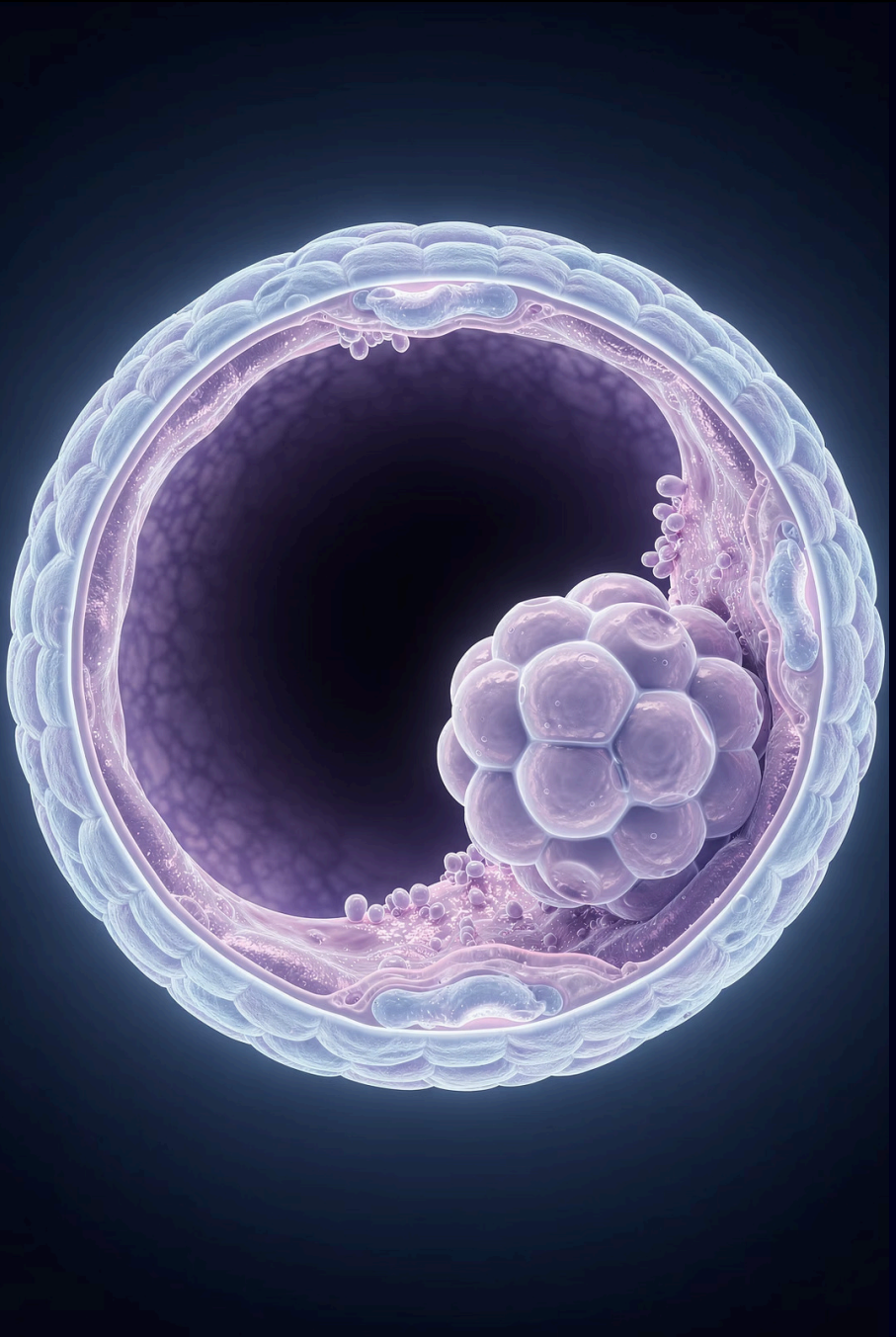


# Zigottan Dokulara: Embriyonik Gelişimin İlk Evresi

Totipotent zigot, klivaj adı verilen hızlı mitoz bölünmelerle çoğalır; ilk üç bölünme morfolojik olarak özdeş 8 blastomer üretir.

Ardından kritik bir dönüm noktası yaşanır: **kompaksiyon** ile hücreler arasında sıkı bağlantılar kurulur ve hücreler polarize bir yapı kazanır.

Kompaksiyon, hücrelerin birbirini tanıyıp sıkıca birleştiği ve ilk kez dışarı-içeri ayrımının belirginleştiği kritik evredir.



# Birincil Soy Farklılaşması: İlk Kader Ayrımı

8–32 hücreli morula evresinde, hücrelerin konumuna bağlı olarak iki farklı soy hattı tesis edilir:

### Trofoektoderm (TE)

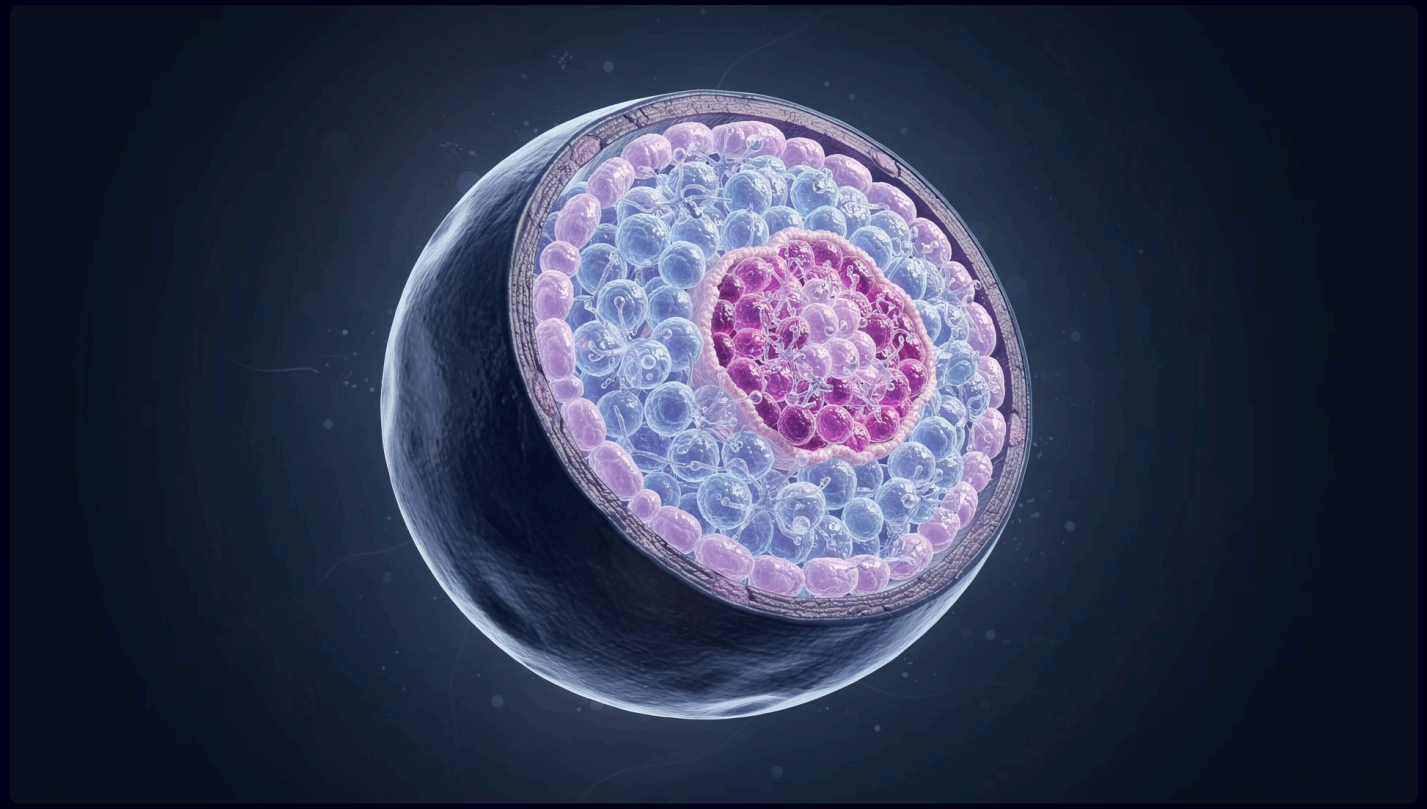
Embriyonun dış yüzeyini kaplar; plasentanın oluşumuna katılır

### İç Hücre Kitlesi (ICM)

Embriyonun kendisini oluşturacak hücreleri barındırır

> Bu ilk ayrım konuma dayalıdır: dışarıda kalan hücreler TE soyuna, içeride kalanlar ICM soyuna yönlendirilir.

# İkincil Soy Farklılaşması: Blastosist İçinde İkinci Ayrım



Blastosist evresinde ICM kendi içinde iki tabakaya bölünür:

Bu birbiri ardına ve son derece düzenli bir şekilde gerçekleşen soy ayrışmaları, tüm özelleşmiş doku ve organların inşası için gerekli başlangıç hücre popülasyonlarını tesis eder.

### Epiblast (EPI)

Üç ana germ tabakasını (ektoderm, mezoderm, endoderm) oluşturacak hücreleri içerir

### Primitif Endoderm (PE)

Yolk kesesi gibi embriyo dışı yapıların oluşumuna katılır

# Diferansiyel Gen İfadesi: Aynı Genomdan Yüzlerce Farklı Hücre

Farklılaşmış hücrelerin neredeyse tamamı aynı DNA dizisini taşır. Bu genetik özdeşliğe rağmen hücrelerin birbirinden bu denli farklı olmasının temel mekanizması **diferansiyel gen ifadesidir**.

Her hücre tipinde genomun farklı alt kümeleri seçici olarak açılır veya kapatılır; bu da hücreye özgü bir protein setinin üretilmesiyle sonuçlanır.

### Aynı Genom

Her hücrede özdeş DNA dizisi bulunur

### Farklı Okuma

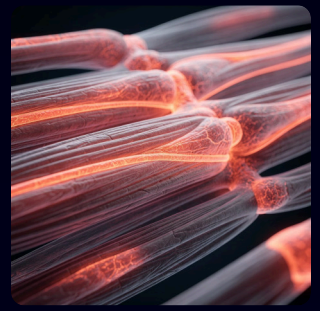
Genomun farklı bölümleri seçici olarak aktive edilir

### Özgün Protein Seti

Her hücre tipine özgü proteinler üretilir

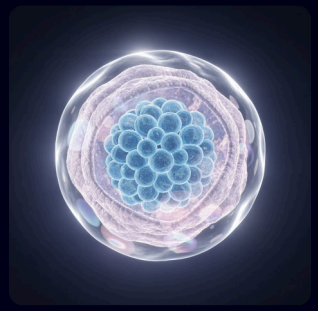
# Ana Düzenleyici Transkripsiyon Faktörleri

Diferansiyel gen ifadesinin yöneticileri olan bu faktörler, DNA üzerindeki promotör ve enhancer bölgelerine bağlanarak hedef genlerin transkripsiyonunu başlatır ya da durdurur.



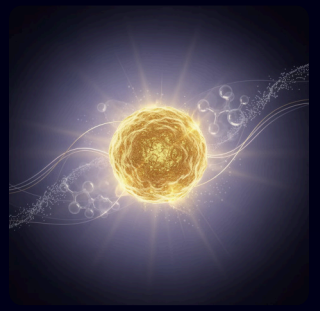
### MyoD ve Myf5

Miyogenezde kas hücresi kimliğini tesis eden gen programını uyarır



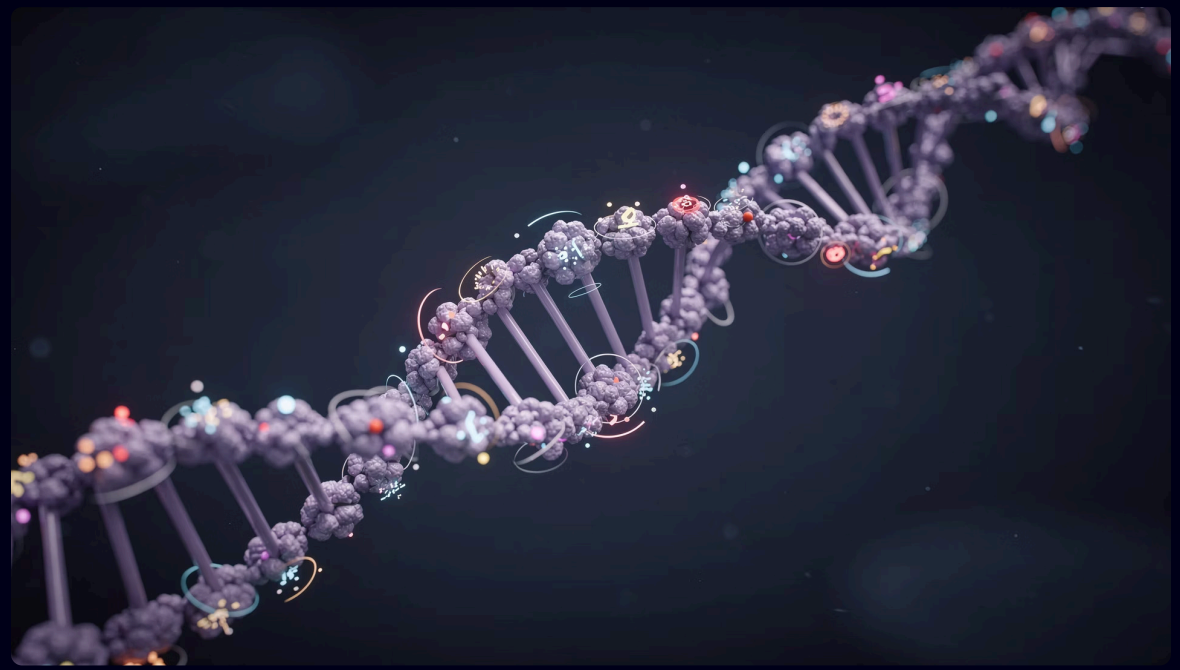
### Nanog ve Gata6

Birincil soy ayrımında ICM ve PE kaderlerini düzenler



### Oct4, Sox2, Nanog

Pluripotensinin korunmasında kök hücre programını aktif tutar



# Epigenetik Düzenleme: Hücresel Hafızanın Moleküler Temeli

Epigenetik; DNA dizisinde herhangi bir değişiklik olmaksızın, hücre bölünmeleri yoluyla kalıtsal olarak aktarılabilen gen ifadesi değişikliklerini kapsar.

Bu mekanizmalar, bir hücrenin kimliğini kazanmasını ve bu kimliği ömrü boyunca korumasını sağlayan **hücresel hafızanın** temelini oluşturur.

### DNA Metilasyonu

Sitozin bazlarına metil grubu eklenmesi

### Histon Modifikasyonları

Kromatinin paketlenme durumunun değiştirilmesi

# DNA Metilasyonu: Genlerin Susturulması

DNMT enzimleri tarafından sitozin bazlarına bir metil (CH3) grubu kimyasal olarak eklenir.

Genellikle promotör bölgesindeki CpG adacıklarında gerçekleşen bu metilasyon, genin transkripsiyon makineleri tarafından tanınmasını engelleyerek susturulmasına yol açar.

Bu mekanizma şu süreçlerde kritik rol üstlenir:

### → Gen Programlarının Kapatılması

Hücre farklılaşması sırasında belirli gen programlarının kalıcı olarak susturulması

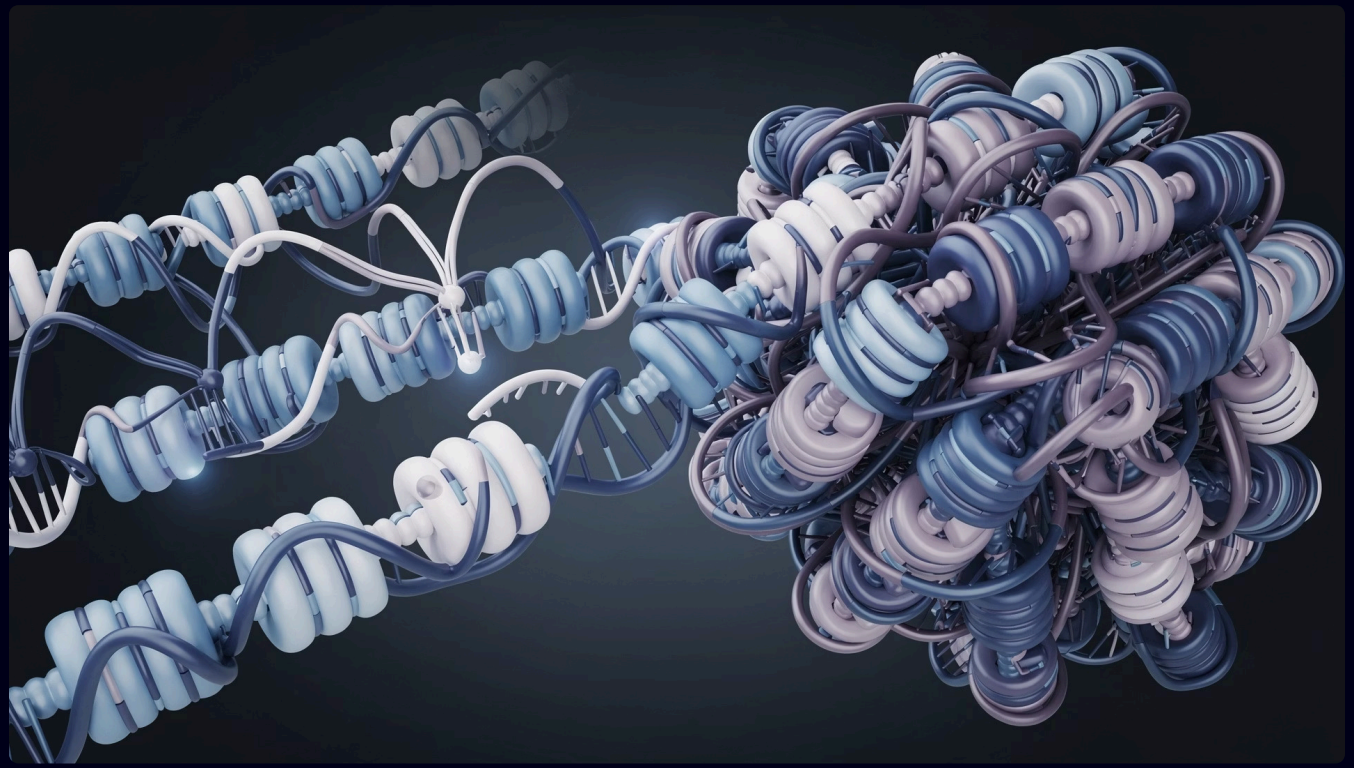
### → Genomik Damgalama

Anne veya babadan gelen genin seçici olarak susturulması

### → X Kromozomu İnaktivasyonu

Dişilerde iki X kromozomundan birinin susturulması

# Histon Modifikasyonları: Kromatinin Açılıp Kapanması



DNA, histon proteinleri etrafına sarılı kromatin yapısında paketlenir. Histon kuyruklarına eklenen kimyasal gruplar kromatinin paketlenme sıklığını belirler.

Bu dinamik işaretleme sistemi, **Trithorax (TrxG)** ve **Polycomb (PcG)** kompleksleri aracılığıyla çok sayıda hücre nesli boyunca kararlı biçimde sürdürülür.

### Histon Asetilasyonu

Kromatin yapısını gevşetir (ökromatin); genler transkripsiyon için erişilebilir hale gelir

### H3K9me3 ve H3K27me3 Metilasyonu

Yoğunlaşmaya (heterokromatin) ve genlerin susturulmasına neden olur

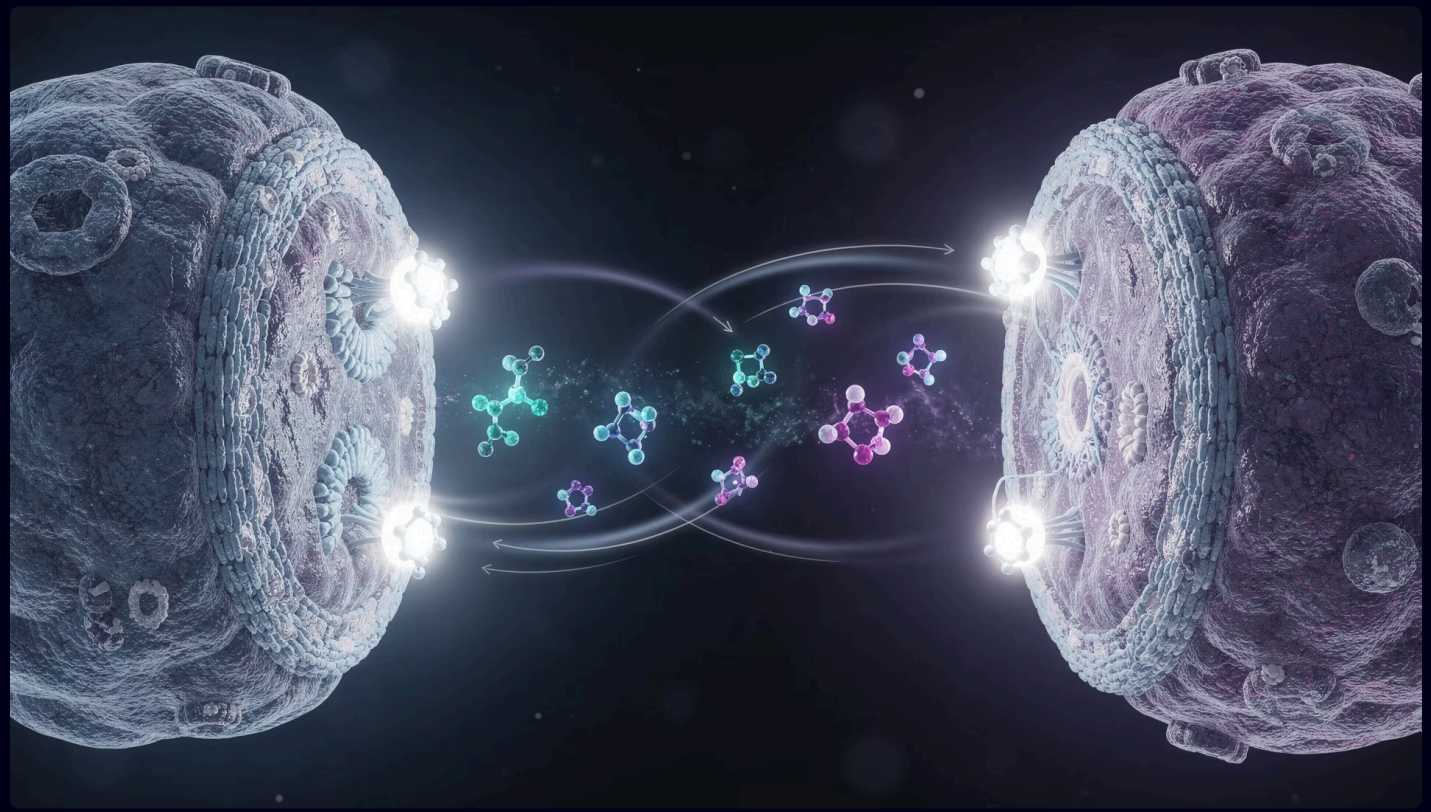
# Epigenetik Hafıza: Kimlik Nasıl Korunur?

Epigenetik işaretler, hücre bölündüğünde yavru hücrelere de kopyalanır.

Bu epigenetik hafıza sayesinde bir karaciğer hücresi bölündüğünde, ortaya çıkan yeni hücreler de karaciğer hücresi kimliğini sürdürür.

> Felsefi not: Şuursuz atomlardan oluşan bir hücrenin, hangi genlerin "açık" hangilerinin "kapalı" tutulacağına dair bilgiyi bölünme yoluyla aktarabilmesi; bu bilginin hücrenin kendisinde değil, hücreye dışarıdan işlenmiş bir programda bulunduğunu akla getirir.

# Hücrelerarası İletişim: Sinyal Yolaklarına Giriş



Tek bir hücrenin izole biçimde farklılaşması mümkün değildir. Uyumlu doku inşası, hücreler arasında sürekli ve son derece hassas bir iletişim ağı gerektirir.

Bu iletişim şöyle işler:

### Ligand Bağlanması

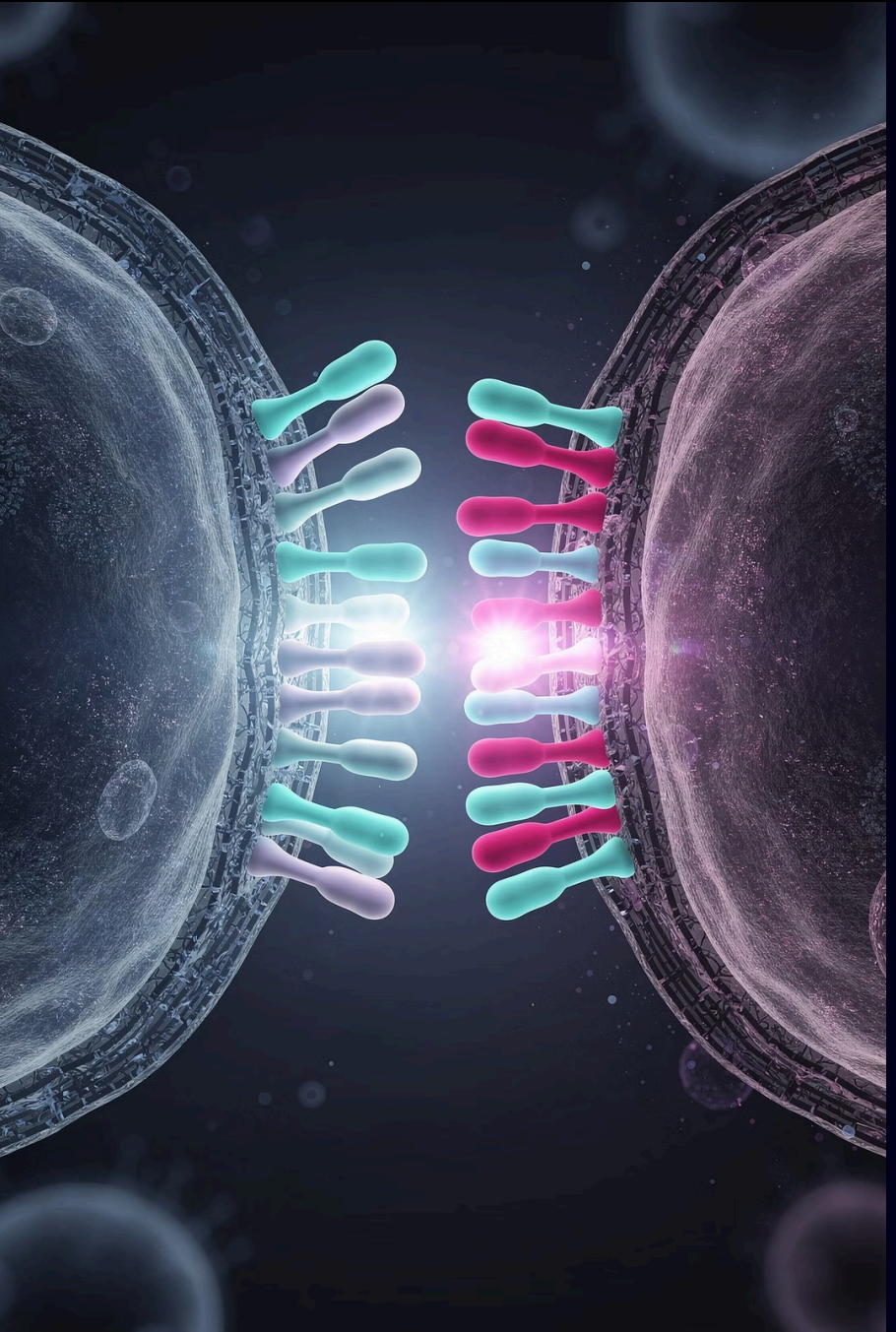
Sinyal molekülü (ligand) hücre zarındaki reseptörüne bağlanır

### Sinyal Kaskadı

Hücre içinde bir sinyal kaskadı başlar

### Hücresel Yanıt

Gen ifadesinin değişmesi, bölünme, göç ya da apoptoz uyarısı



# Notch ve Wnt Sinyal Yolakları

## Notch Yolağı

Komşu hücreler arasında doğrudan temas gerektirir; yanal inhibisyon mekanizmasıyla eşdeğer hücreler arasından belirli hücrelerin farklılaşmasını sağlar; nörogenez ve somit segmentasyonunda kritik rol üstlenir

## Wnt/β-catenin Yolağı

Hücre proliferasyonu, kader belirlenmesi ve göç süreçlerini düzenler; bağırsak kriptlerindeki kök hücre homeostazisi ile embriyonik eksen oluşumunda merkezi öneme sahiptir

# TGF-β/BMP, Hedgehog ve FGF/ERK Sinyal Yolakları

### TGF-β/BMP

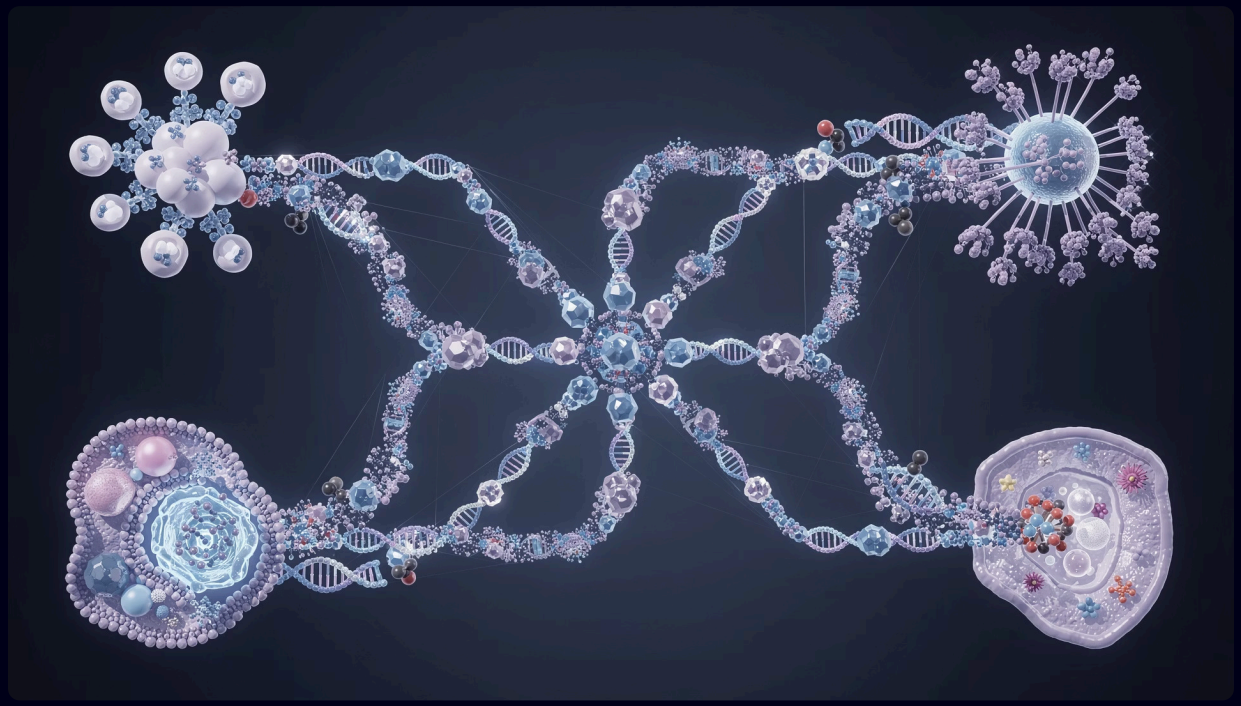
Kemik ve kıkırdak morfogenezini, hücre farklılaşmasını ve bağışıklık regülasyonunu düzenler; SMAD proteinleri aracılığıyla gen ifadesini yönlendirir

### Hedgehog (Hh)

Uzuv gelişimi ve sinir sistemi desenlenmesinde morfogen sinyallerini iletir

### FGF/ERK

İkincil soy farklılaşmasında (epiblast/PE ayrımı) ve anjiyogenezde merkezi rol oynar; Ras-Raf-MEK-ERK kinaz kaskadını tetikler



# Sinyal Yolaklarının Ortak Mantığı

Aynı sinyal yolakları, gelişim boyunca farklı bağlamlarda tekrar tekrar kullanılarak çok çeşitli biyolojik sonuçlar üretir.

Bir sinyalin nihai etkisi yalnızca sinyalin kendiyle değil, aynı zamanda şunlarla belirlenir:

Bu, sınırlı sayıda araçla son derece çeşitli yapılar inşa edilmesine olanak tanıyan, son derece verimli bir sistem mimarisinin varlığına işaret eder.

### Hücresel Yetkinlik

Sinyali alan hücrenin yetkinliği (competence)

### Epigenetik Profil

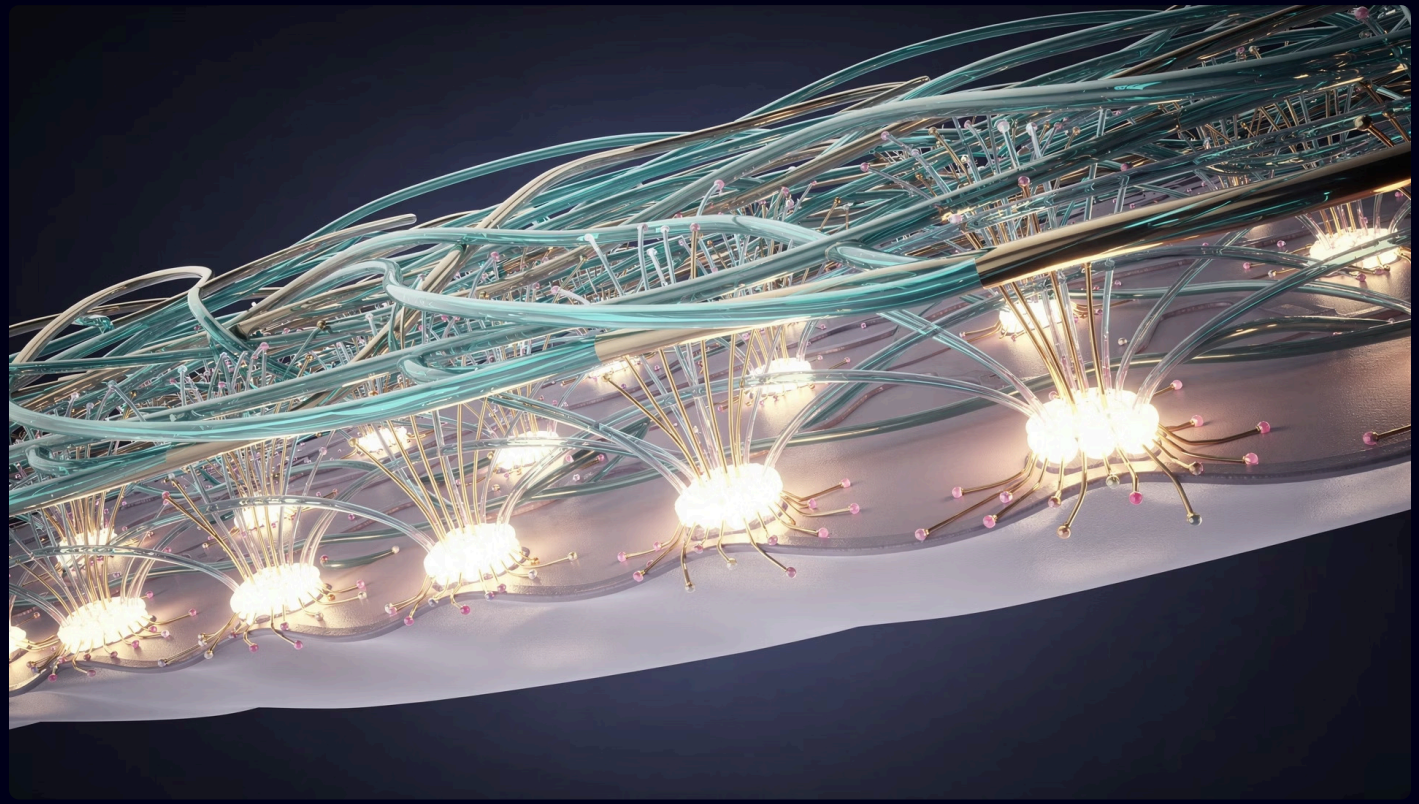
Hücrenin mevcut epigenetik ve transkripsiyonel profili

# Mekanotransdüksiyon: Fiziksel Kuvvetlerin Dile Dönüşmesi

Dokuların üç boyutlu mimarisi yalnızca genetik ve kimyasal programların bir ürünü değildir; mekanik kuvvetler de bu inşaat sürecinin aktif bileşenleridir.

> **Mekanotransdüksiyon:** hücrelerin gerilme, sıkışma ve akışkan kesme stresi gibi mekanik uyaranları algılayıp biyokimyasal sinyallere dönüştürme kapasitesidir.

# Mekanik Uyaranların Hücre İçi Etkileri



Hücreler mekanik ortamı integrin tabanlı fokal adezyonlar ve kadherin tabanlı hücre-hücre bağlantıları aracılığıyla algılar. Bu noktalara uygulanan kuvvet üç temel değişikliği tetikler:

1. **İskelet Yeniden Organizasyonu**
   Hücre iskeletinin yeniden organize olması ve hücre şeklinin değişmesi
2. **İyon Kanalı Aktivasyonu**
   Mekanik olarak duyarlı iyon kanallarının açılması
3. **Konformasyonel Değişim**
   Fokal adezyonlardaki proteinlerin konformasyonel değişime uğrayarak yeni sinyal yolaklarını uyarması

# Substrat Sertliği ve Kök Hücre Farklılaşması

Mezenkimal kök hücreler (MSC), büyüdükleri substratın fiziksel sertliğine göre farklılaşma yönelimi gösterir:

1

### 1 kPa Altında

Beyin dokusu sertliğinde → **Nöron**

2

### ~10 kPa

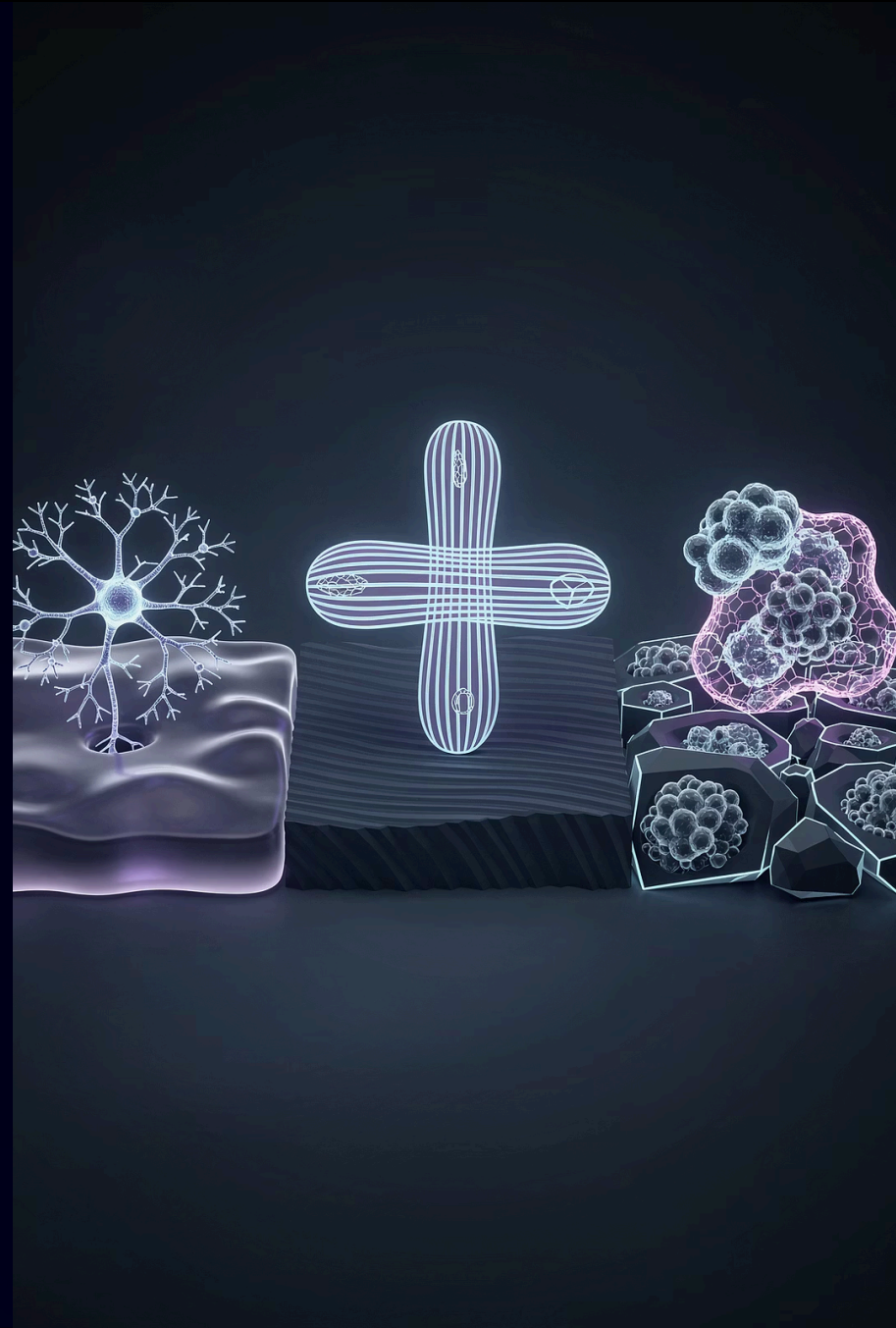
Kas dokusu sertliğinde → **Miyosit**

3

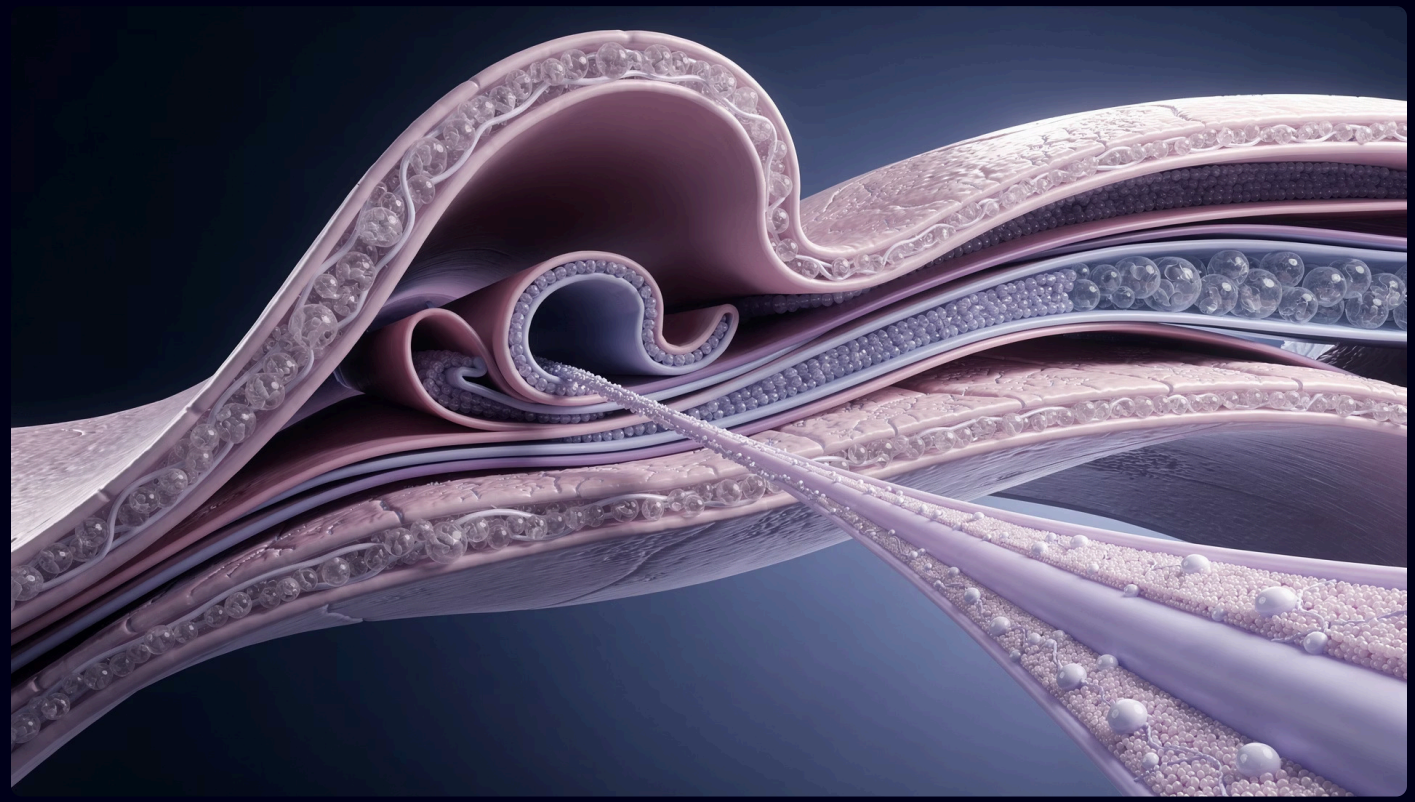
### 30 kPa Üzerinde

Kemik sertliğinde → **Osteoblast**

Bu bulgu, doku mühendisliği ve rejeneratif tıp için belirleyici sonuçlar doğurur.



# Morfogenez: Koordineli Hücresel Kuvvetlerin Ürünü



Doku düzeyindeki şekillenme sürecini yönlendiren koordineli hücresel kuvvetlere dayalı temel hareketler:

Kuş gagasının nihai şekli lokalize hücre proliferasyonunun hassas kontrolüyle; zebra balığı embriyosunun arka ekseninin uzaması ise dokunun akışkan benzeri durumdan katı benzeri duruma geçişiyle belirlenir.

### İnvajinasyon

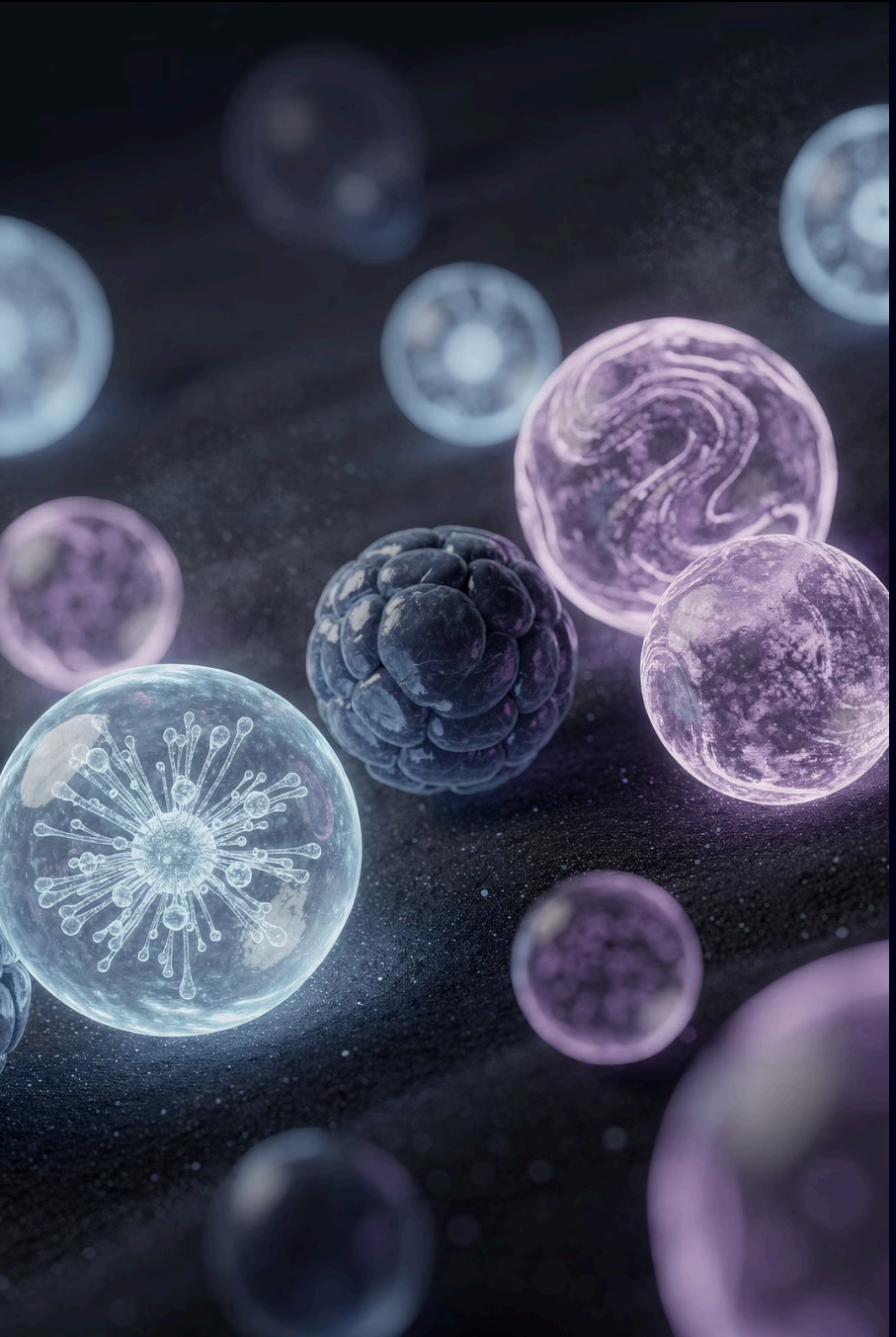
Doku katmanlarının içe doğru çökmesi

### Epiboli

Bir hücre tabakasının diğeri üzerinde yayılması

### Yakınsama ve Uzama

Bir dokunun daralarak uzaması



# Kök Hücre Biyolojisi: Farklılaşma Potansiyeli

Kök hücreler, kendilerini yenileme ve uygun koşullar altında özelleşmiş hücre tiplerine farklılaşma potansiyeline sahip hücrelerdir. Farklılaşma kapasitelerine göre üç kategoriye ayrılırlar:

## Embriyonik Kök Hücreler (ESC)

Blastosist ICM'inden elde edilir; **pluripotent**

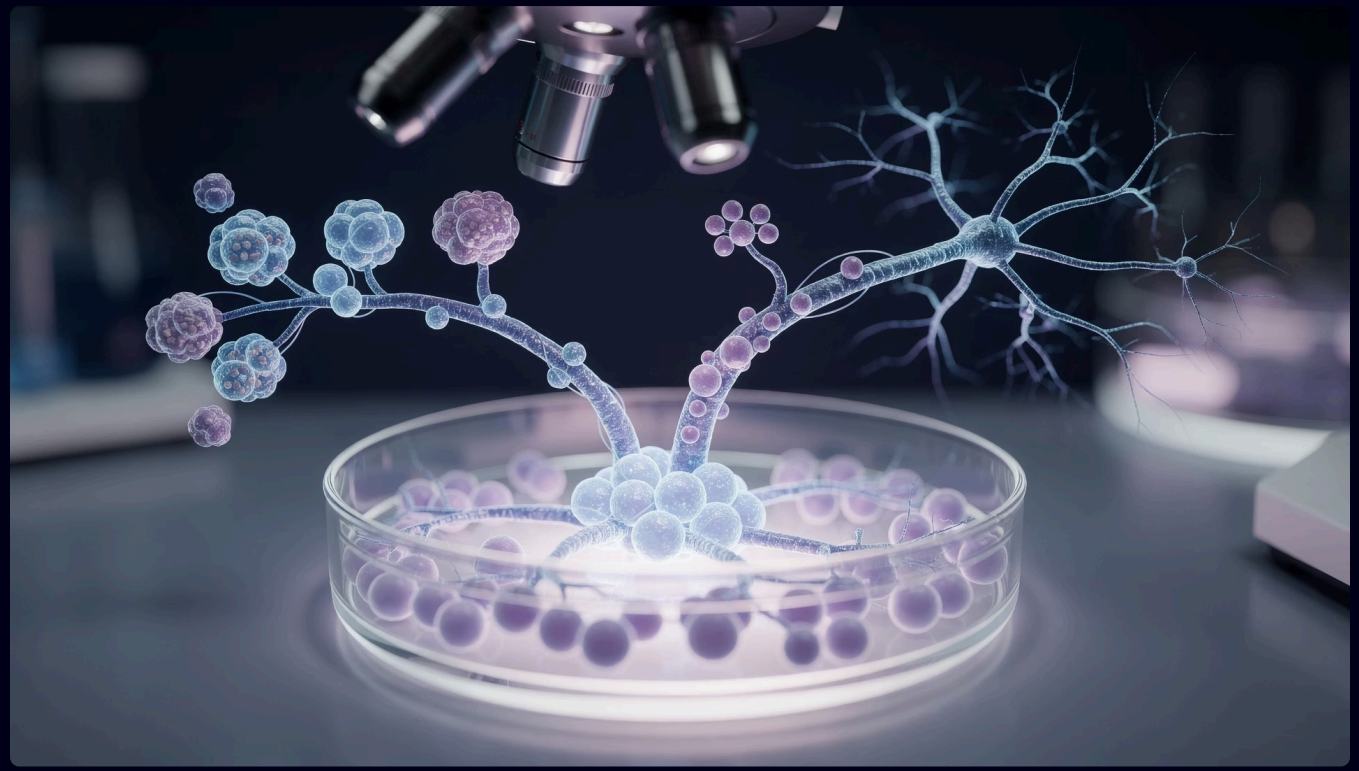
## Yetişkin (Somatik) Kök Hücreler

Ait oldukları dokunun hücrelerini yeniler; **multipotent**

## Uyarılmış Pluripotent Kök Hücreler (iPSC)

Oct4, Sox2, Klf4, c-Myc gibi faktörlerle yeniden programlanmış yetişkin hücreler

# Kök Hücre Araştırmalarında Güncel İlerlemeler ve Zorluklar



Pluripotent kök hücrelerin hedeflenen hücre tiplerine yüksek verimlilikle farklılaştırılması hedeflenmekte; pankreatik β-hücreleri, dopaminerjik nöronlar ve motor nöron üretiminde önemli ilerlemeler kaydedilmiştir.

Aşılması gereken temel zorluklar:

1

### Verimlilik Sorunu

Farklılaşma protokollerinin verimliliği henüz %100 değil; istenmeyen hücre tipleri oluşabilir

2

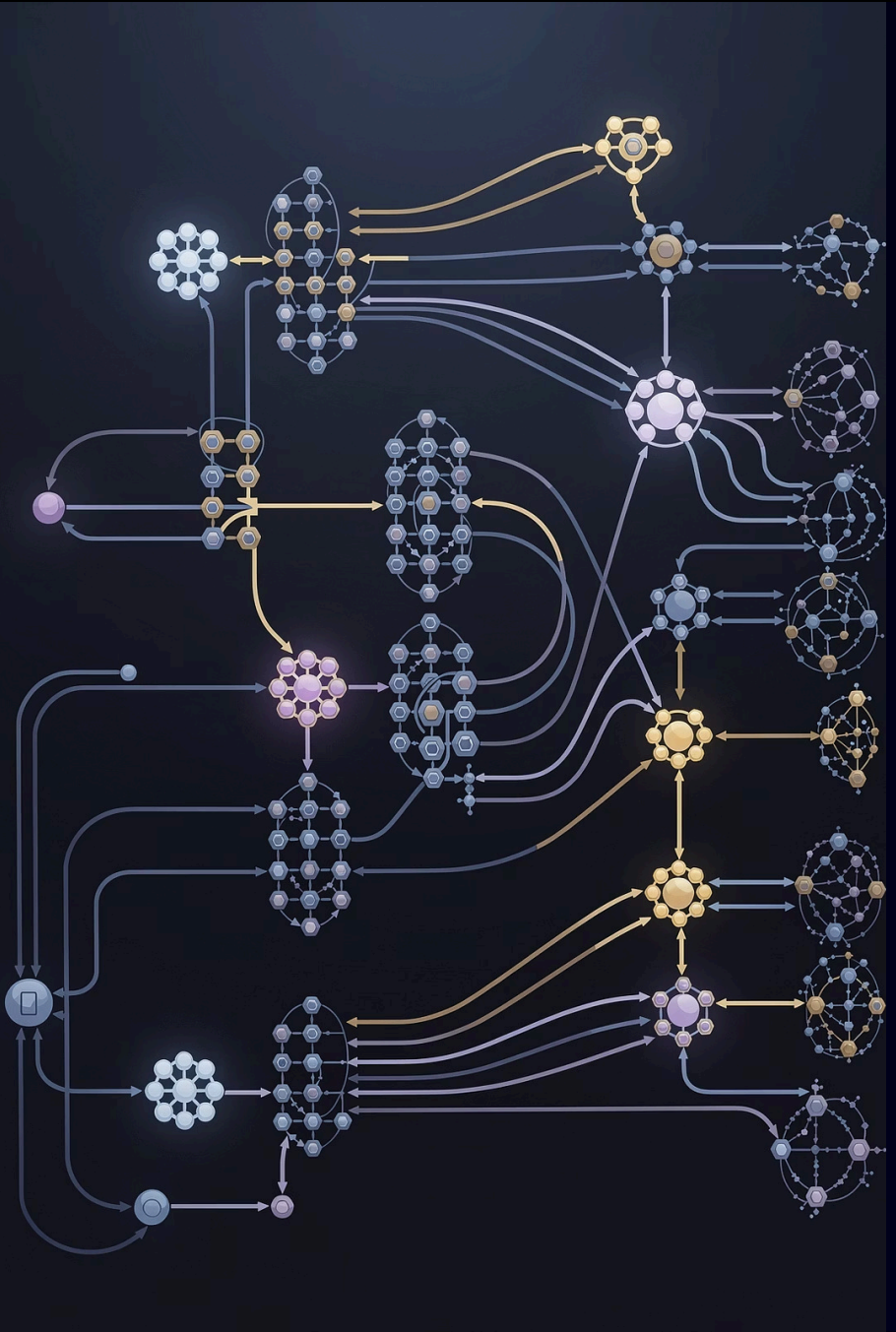
### Teratom Riski

Farklılaşmamış hücre kalıntıları teratom oluşma riski taşır

3

### Olgunluk ve Fonksiyon

Laboratuvarda üretilen hücrelerin in vivo muadilleriyle aynı olgunluk ve fonksiyonelliğe ulaşması sağlanmalı



# Gen Düzenleyici Ağlar (GRN): Hücre Kaderinin Hesaplama Mimarisi

Hücre kader kararları, birbirleriyle geri besleme ve ileri besleme döngüleri içinde etkileşen transkripsiyon faktörlerinden oluşan **gen düzenleyici ağlar (GRN)** tarafından yönetilir.

Bu ağların yapısı ve dinamiği, gelişimsel süreçlerin kararlılığını, hassasiyetini ve sağlamlığını belirler.

### Kararlılık

Hücre kaderinin tutarlı biçimde belirlenmesi

### Hassasiyet

Doğru zamanda doğru genlerin aktive edilmesi

### Sağlamlık

Dalgalanmalara karşı dirençli sistem mimarisi

# GRN Mimarisindeki Temel Motifler I: Geri Besleme Döngüleri

**Kendi Üretimini Teşvik Eder.**

**Hücre Kaderini Kilitler.**

**Kendi Üretimini Bastırır.**

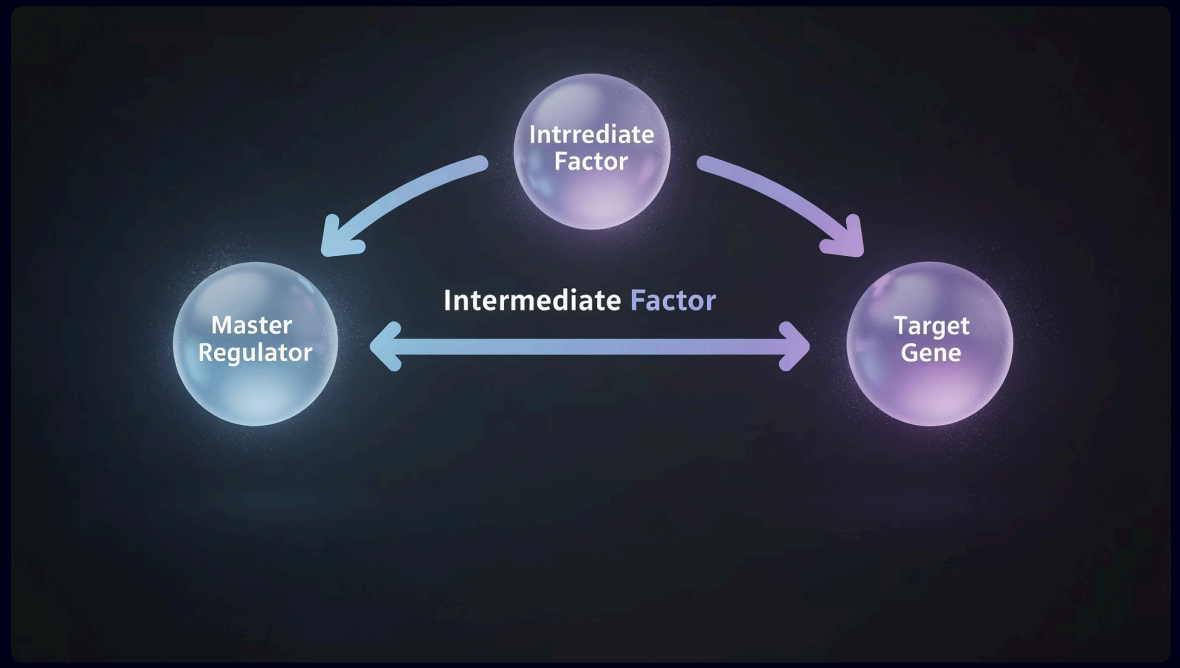
**Homeostaz ve Saat Davranışı Oluşturur.**

### Pozitif Geri Besleme

Bir faktörün kendi üretimini tetiklemesiyle sinyal güçlendirilir ve hücre kaderi "kilitlenir"; bistabil anahtar yapıları bu döngülere dayanır

### Negatif Geri Besleme

Bir ürünün kendi üretimini baskılamasıyla sistemde denge (homeostasis) sağlanır; sinyale verilen yanıtın süresi sınırlanır; biyolojik saatler gibi salınımlı davranışlar üretilir




# GRN Mimarisindeki Temel Motifler II: İleri Besleme Döngüleri

İleri besleme döngüsünde (FFL) bir ana düzenleyici, hedef geni hem doğrudan hem de bir ara faktör aracılığıyla dolaylı olarak kontrol eder.

Bu yapı, sistemin yalnızca sürekli ve tutarlı sinyallere yanıt vermesini sağlayan bir **filtre** olarak işlev görür.

> Sonuç: Gelişimsel kararlar rastgele dalgalanmalardan etkilenmez; sürecin sağlamlığı (robustness) korunur.

# GRN'de Mantıksal Kurallar: AND ve OR Kapısı Mimarisi

Güncel modelleme çalışmaları, ağ bileşenlerinin hangi "mantıkla" etkileştiğini araştırmaktadır:

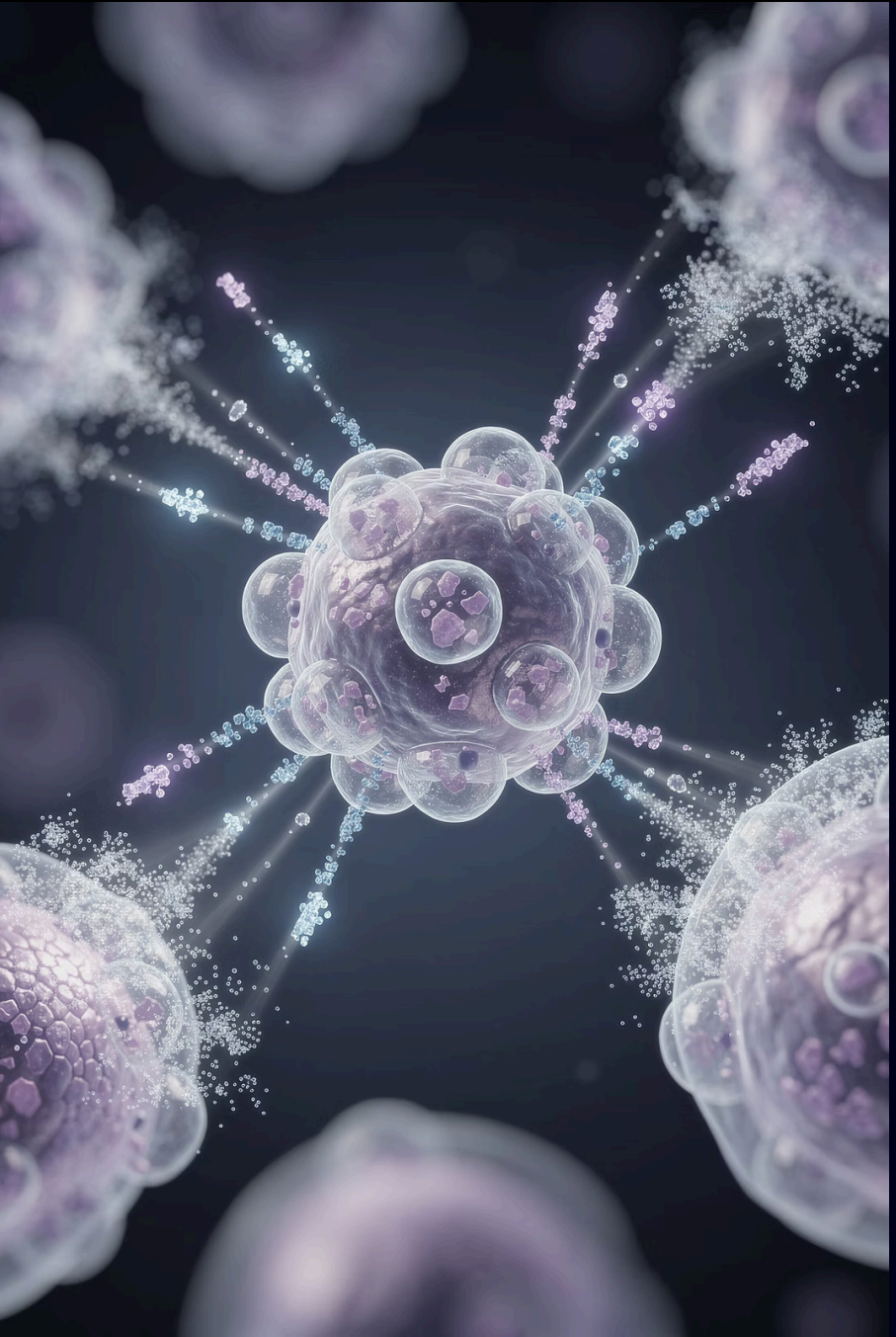
### AND Kapısı Mantığı

Hedef genin aktive olması için iki transkripsiyon faktörünün ikisinin de aynı anda bağlanması gerekir

### OR Kapısı Mantığı

Herhangi birinin bağlanması yeterlidir

Bu mantıksal kuralların, hücre kaderi kararlarının hızı, doğruluğu ve farklı yollar arasındaki geçiş dinamikleri üzerinde derin etkileri olduğu gösterilmiştir.



# Apoptoz: Yalnızca Temizlik Değil, Aktif Bir Doku Mimarı

Programlanmış hücre ölümü olan apoptoz, uzun yıllar boyunca yalnızca pasif bir "temizlik" mekanizması olarak görülmüştür.

Son araştırmalar, apoptozun doku morfogenezinde çok daha aktif ve yapıcı roller üstlendiğini ortaya koymuştur:

### Mekanik Kuvvet Üretimi

Ölen hücrenin komşularına uyguladığı fiziksel kuvvetler

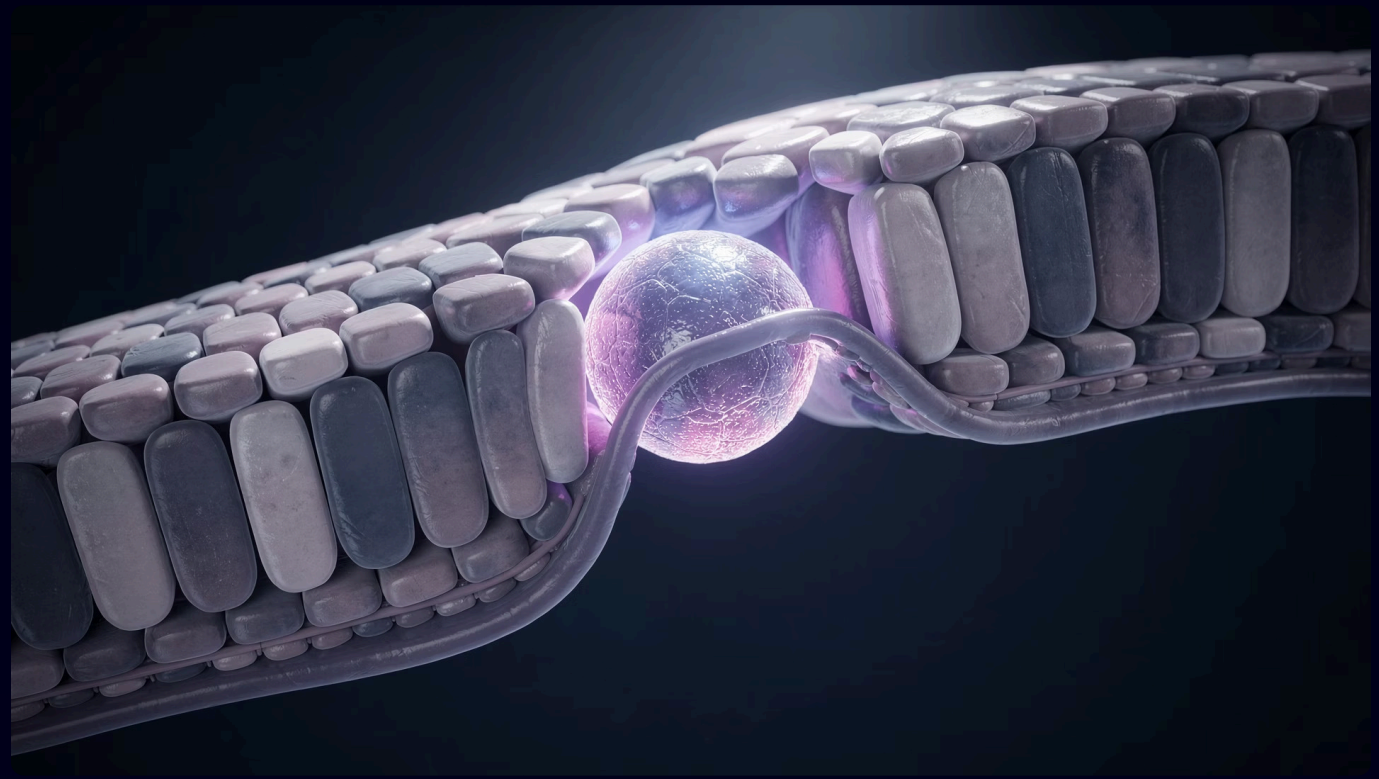
### Sinyal Merkezi

Büyüme faktörü salgılayarak komşu hücreleri uyarma

### Kalite Kontrol

Hücre rekabeti yoluyla doku kalitesinin güvence altına alınması

# Apoptozun Yapıcı Rolü I: Mekanik Kuvvet ve Sinyal Üretimi



Ölen bir hücre kasılıp büzülürken komşu hücrelere mekanik kuvvetler uygular. *Drosophila* bacak diskinin morfogenezinde bu kuvvetler doku katlantılarını tetikler.

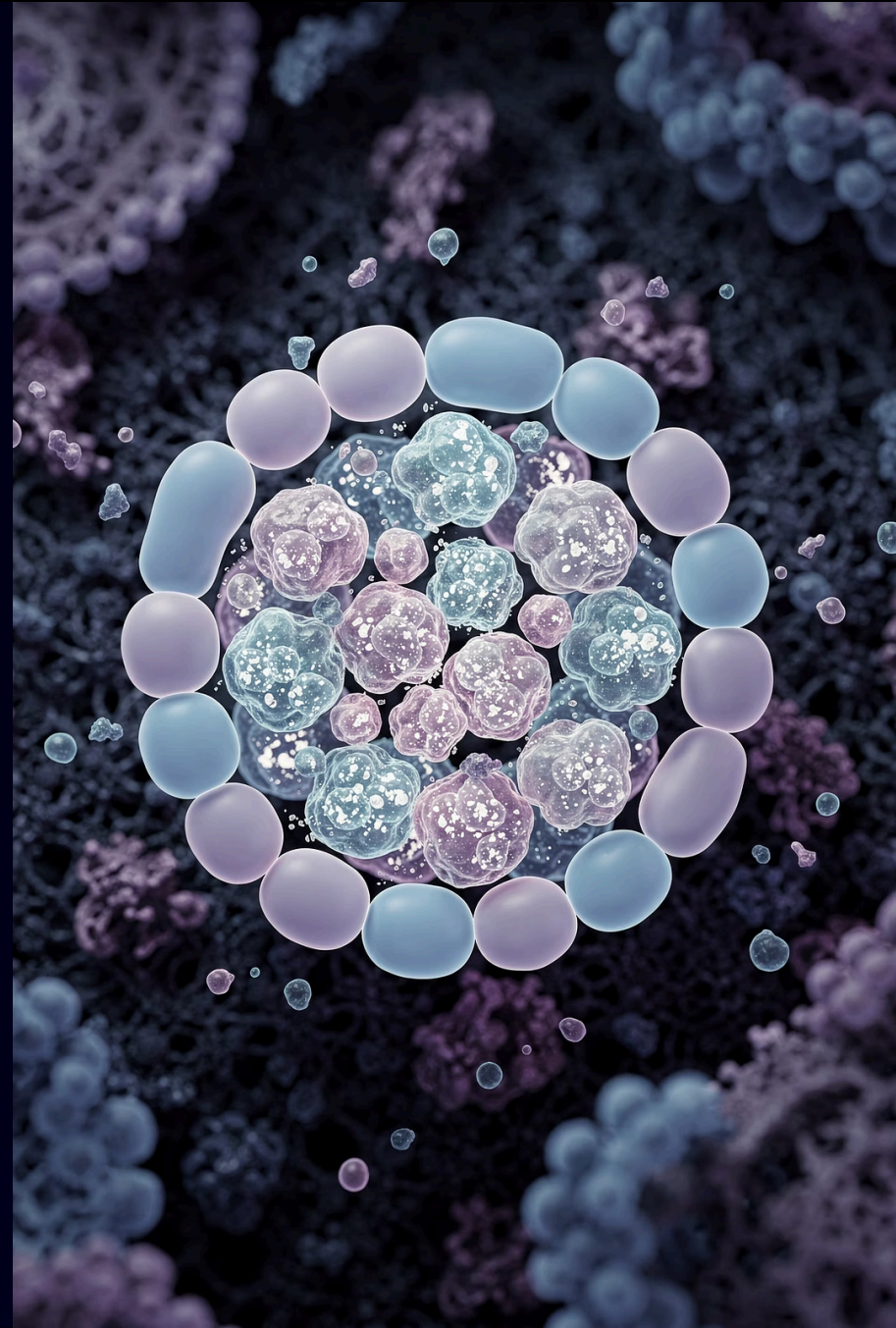
Apoptotik hücreler aynı zamanda çevrelerine **Wnt** ve **Dpp** gibi büyüme faktörleri salgılar. Bu "apoptoz-ilişkili telafi edici proliferasyon" ile ölen hücrenin komşuları bölünerek onun yerini doldurur; doku bütünlüğü ve rejenerasyon bu mekanizmayla sağlanır.

# Apoptozun Yapıcı Rolü II: Kalite Kontrol ve Hücre Rekabeti

Daha uygun ya da daha hızlı büyüyen hücreler, komşularını apoptoza sürükleyerek onları dokudan eleyebilir.

Bu **hücre rekabeti** mekanizması, dokuların en sağlıklı ve en uygun hücrelerden oluşmasını temin eden bir kalite kontrol sistemi olarak işlev görür.

Apoptoz artık bir son değil; doku şekillenmesi ve düzenlenmesinde aktif rol oynayan, mekanik kuvvetler üreten ve komşu hücrelerle iletişim kuran dinamik bir süreç olarak kabul edilmektedir.



# Araç Takımının Derin Korunumu: Sineğin Geniyle İnsan Geni

Sineklerden insanlara, solucanlardan balıklara kadar hayvanlar aleminin çok farklı dallarında yer alan canlıların vücut planlarını inşa etmek için kullandıkları temel genetik araç takımı büyük ölçüde benzerdir.

Bu korunmuş araç takımının başlıca bileşenleri:

### Hox Genleri

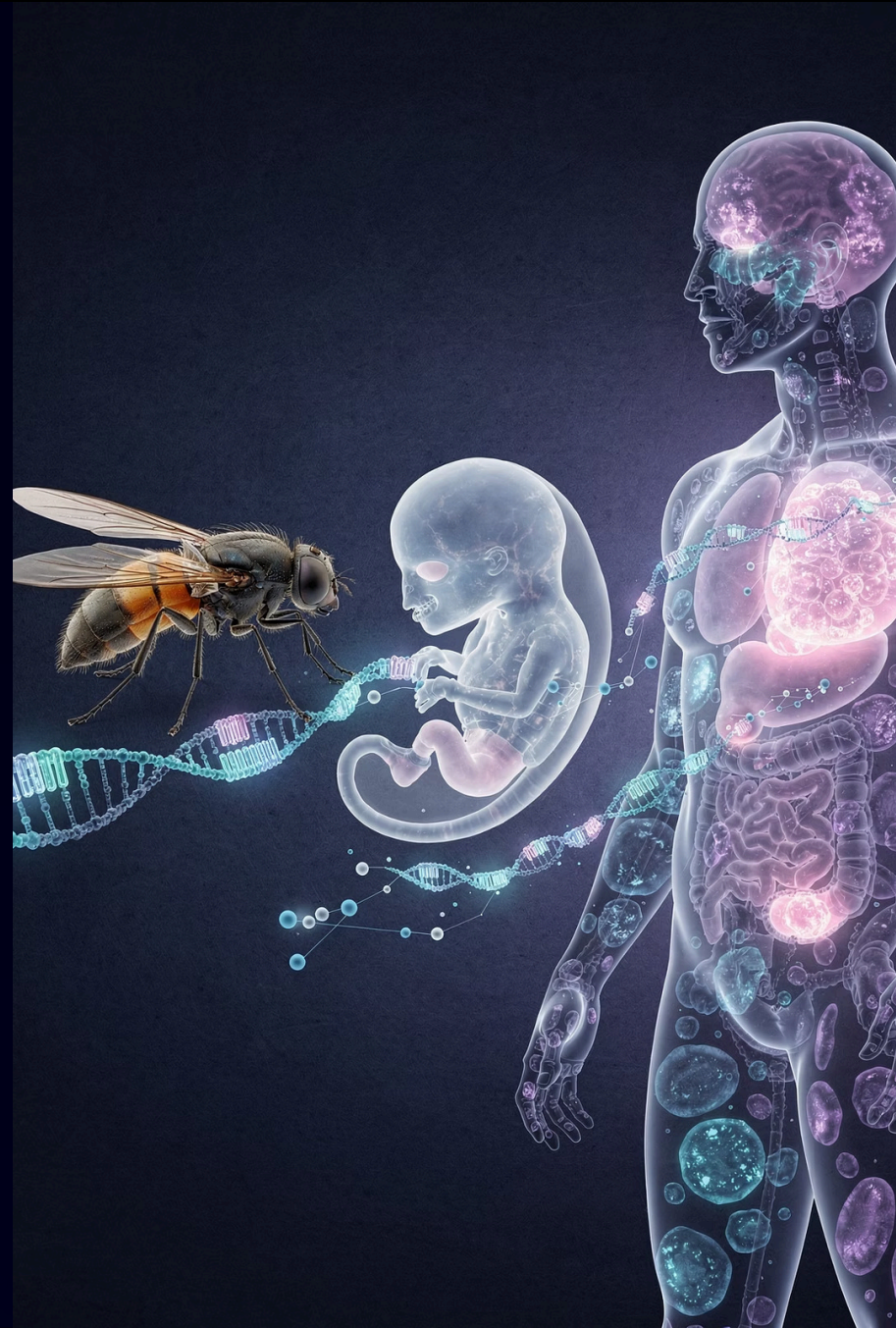
Vücudun ön-arka ekseni boyunca segment kimliğini belirler

### Pax6/eyeless Geni

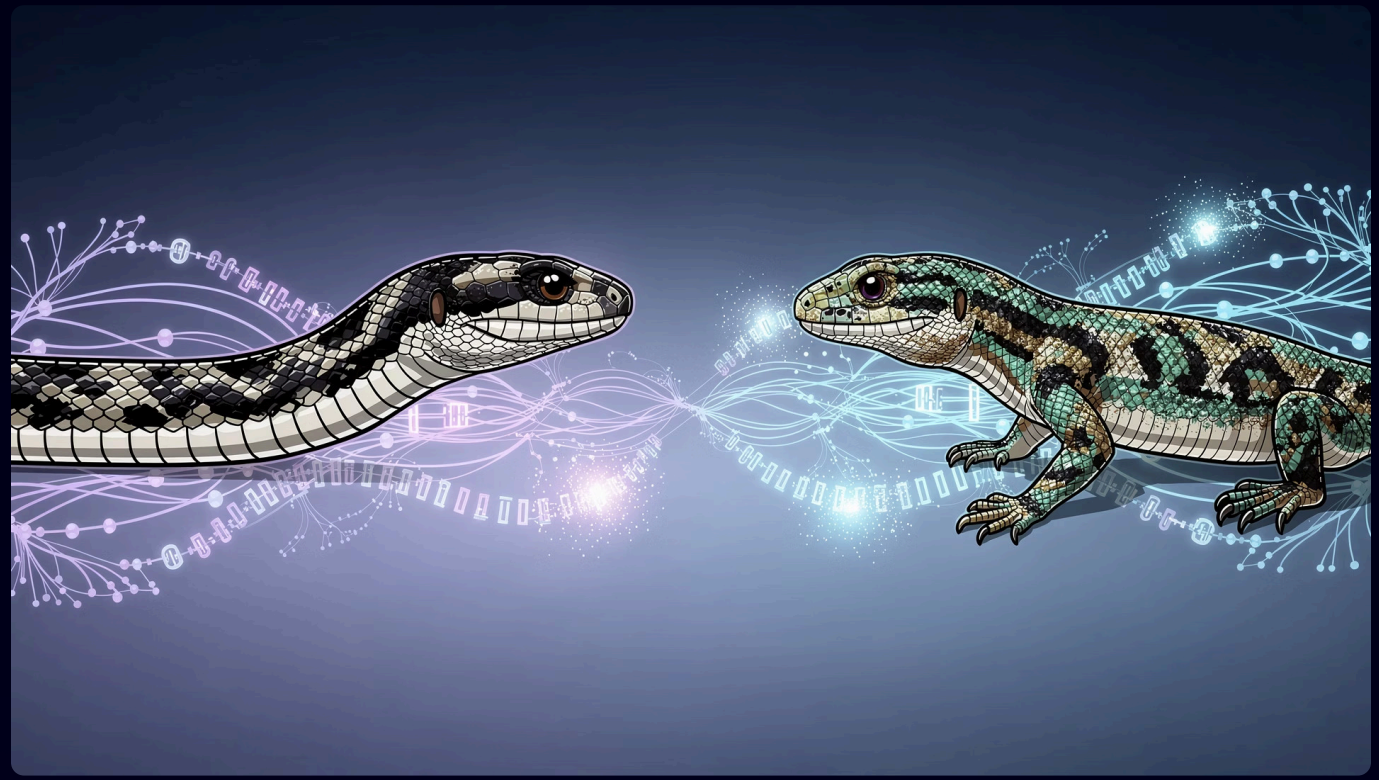
Böcek petek gözünden omurgalı gözüne kadar göz gelişimini uyarır

### Korunmuş Sinyal Yolakları

Notch, Wnt, Hedgehog, TGF-β sinyal yolakları tüm hayvanlarda işlev görür



# Araç Takımının Korunumu: Farklılık Nasıl Üretilir?



Morfolojik çeşitlilik, tamamen yeni genlerin ortaya çıkmasıyla değil; mevcut korunmuş araç takımı genlerinin ifade edildiği **zaman, yer, miktar ve kombinasyonların değişmesiyle** ortaya çıktığı görülmektedir.

> Örnek: Yılanın bacaklarını kaybetmesi, bacak gelişimini başlatan genlerin yok olmasından ziyade bu genlerin ifadesini sağlayan düzenleyici DNA bölgelerindeki değişikliklerden kaynaklanmaktadır.

# Sağlamlık ve Plastisite: Sistemin İki Temel Özelliği

Gelişim sistemi iki temel özelliği bir arada taşır:

## Sağlamlık (Robustness)

Genetik mutasyonlar veya çevresel dalgalanmalar karşısında tutarlı biçimde hedeflenen organizma formunu üretebilme kapasitesi; geri besleme döngüleri, yedekli mekanizmalar ve apoptoz bu sağlamlığı temin eder

## Plastisite

Değişen çevresel koşullara uyum sağlamak için gelişimsel yolların adapte edilebilmesi

# Hammadde ile Sanat Eseri Arasındaki Niteliksel Sıçrama

Bu sürecin hammaddesi; karbon, hidrojen, oksijen ve azot gibi şuursuz, amaçsız atomlardır. Nihai "eser" ise hammaddede asla bulunmayan özellikler taşır:

### Nöronun Sinyal İletme Kapasitesi

Elektriksel ve kimyasal sinyallerin hassas iletimi

### Fotoreseptörün Dönüştürme Gücü

Işığı elektrik sinyaline dönüştürme kapasitesi

### Kardiyomiyositin Ritmi

Ritmik kasılma ve kalp atışının sürdürülmesi

Bu özellikler, tek tek bileşenlerde mevcut değildir; belirli bir plana ve amaca göre inşa edilmiş karmaşık mimari düzenlemelerden zuhur eder.

# Cansız Harflerden Canlı Kitaba: Temel Sorular

Bir yığın tuğlanın kendi kendine saraya dönüşemeyeceği gibi, sarayın mimari planı, estetik değeri ve işlevselliği tek bir tuğlanın içinde bulunmaz; bu özellikler malzemeye dışarıdan verilmiştir.

Bu gözlemden şu sorular zorunlu olarak ortaya çıkar:

1

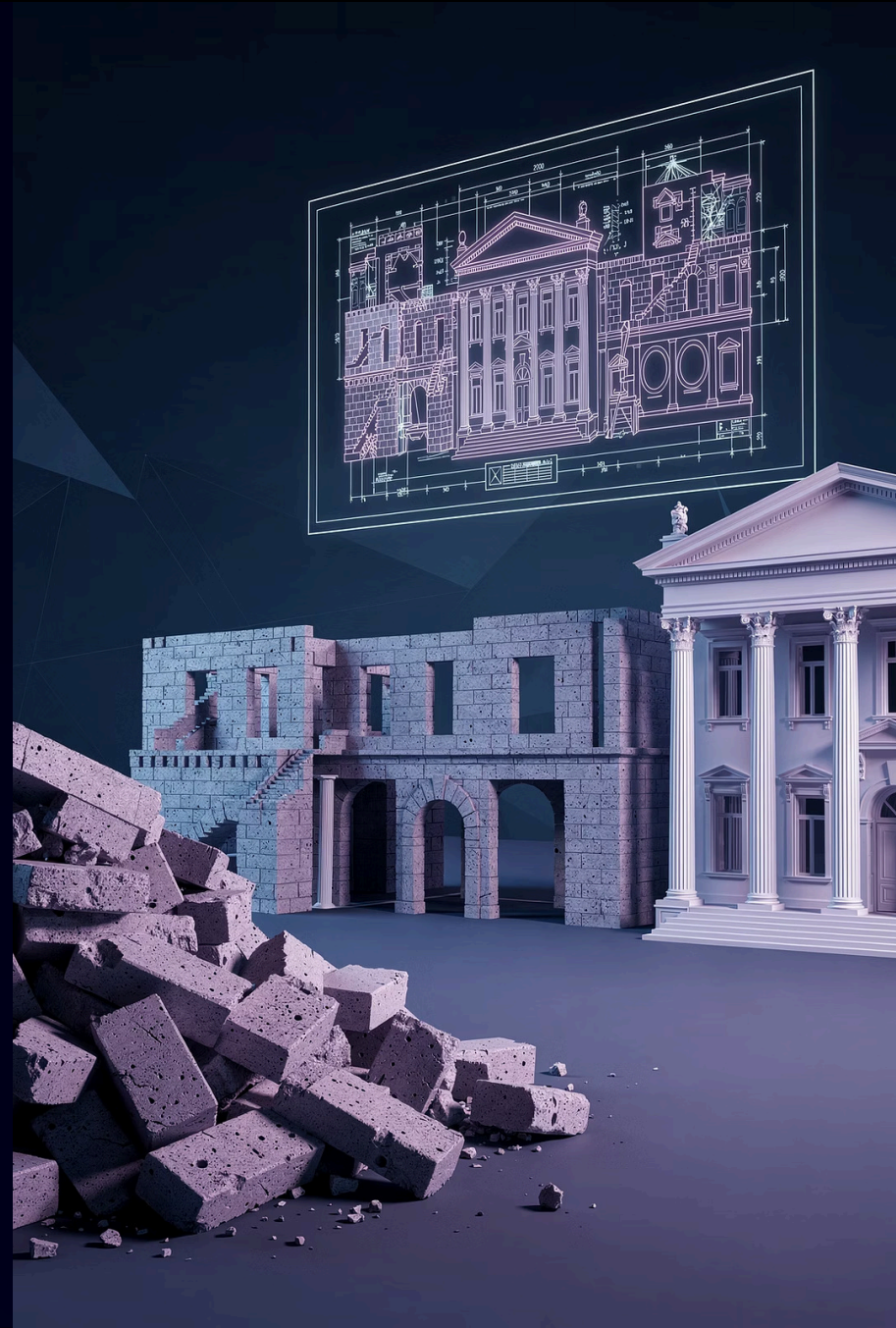
### Fonksiyonel Yapıların Kökeni

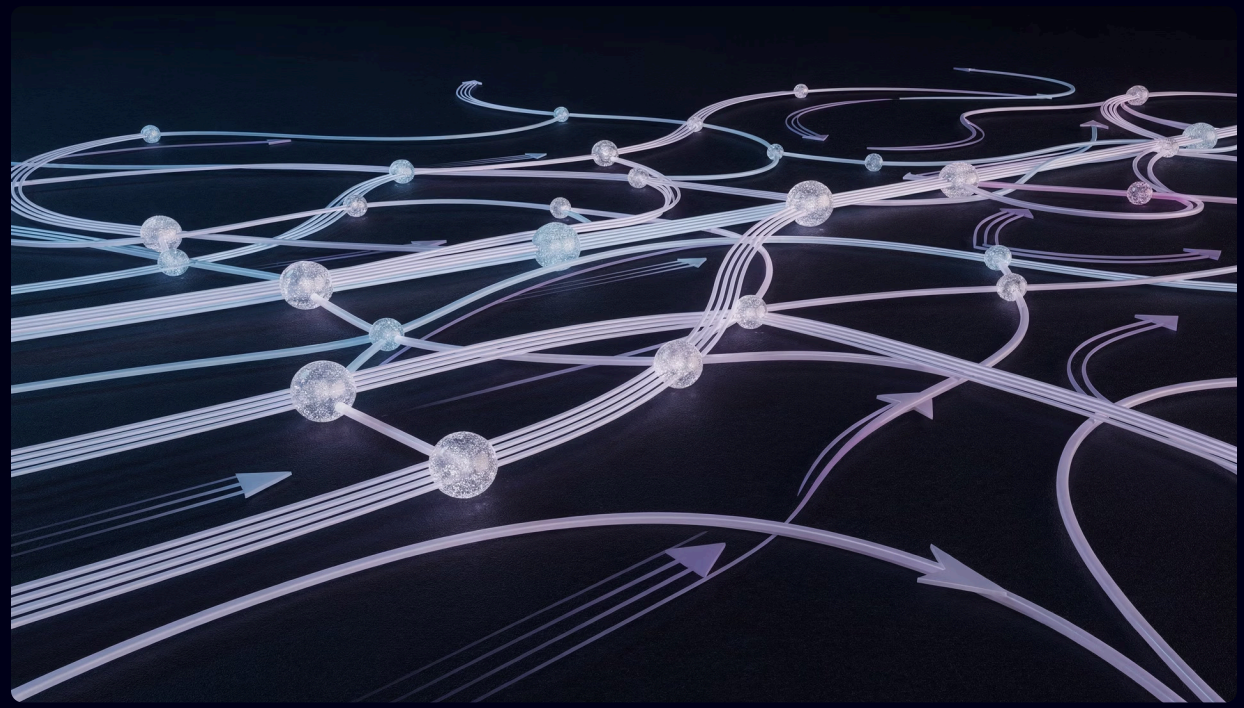
Şuursuz atomlar, kendilerinde bulunmayan fonksiyonel yapıları oluşturmak üzere nasıl bir araya getirilmiştir?

2

### Bilginin Boyutsal Dönüşümü

Tek boyutlu genetik bilgi, üç boyutlu, dinamik ve işlevsel bir organizmayı inşa eden plana nasıl dönüştürülmüştür?





# İndirgemeci Dilin Epistemolojik Sorunu

Biyoloji literatüründe "gen X, Y proteinini yaptı" veya "Notch sinyali hücre kaderini belirledi" gibi ifadeler yaygın biçimde kullanılmaktadır.

Bu ifadeler, faydalı birer kavramsal kısayol olmakla birlikte, **fail ile mekanizmayı birbirine karıştırır:**

### İsimlendirme ≠ Açıklama

Bir süreci veya kuralı isimlendirmek, o kuralın nasıl var olduğunu açıklamaz

### Felsefi Ön Kabul

Cansız moleküllere irade ve seçme kabiliyeti yüklemek, bilimsel verinin kendisinden zorunlu çıkan bir sonuç değil; felsefi bir ön kabulün dile yansımasıdır

# Nedenselliğin Doğru Atfı: Mekanizma mı, Fail mi?

Asıl bilimsel ve felsefi sorular şunlardır:

### 1 Bilginin Kaynağı

Bu genin o belirli proteini kodlamasını sağlayan bilgi (sekans) nereden gelmiştir?

### 2 Düzenleyici Ağın Kuruluşu

Trilyonlarca hücreli bir organizmada, tam doğru zamanda ve doğru hücrede okunmayı sağlayan karmaşık düzenleyici ağ nasıl kurulmuştur?

> "Kendi kendini organize etme" kavramı, organizasyon için gerekli bilgi ve kuralların kaynağını açıklamaktan ziyade süreci betimler. Bu, "nasıl" sorusunu yanıtlar; "kim tarafından" sorusunu yanıtsız bırakır.

# Dersin Sentezi: Çok Katmanlı Bir Kontrol Mimarisi

Tek bir zigottan fonksiyonel dokuların oluşumu; birbiriyle entegre dört katmanlı bir sistem tarafından mümkün kılınır:

### Genetik Kod

Bir plan gibi kullanılır; diferansiyel gen ifadesiyle okunur

### Epigenetik Mekanizmalar

Hangi kısımların hangi hücrede okunacağını kararlı biçimde belirler

### Sinyal Ağları

Hücreler arası koordinasyonu kusursuz biçimde yönetir

### Mekanik Kuvvetler

Dokuların üç boyutlu mimarisini şekillendirir

Her aşama bir sonraki için ön koşul oluşturur; sistem hem hedefe kilitlenmiş hem de duruma göre ayarlanabilir biçimde tasarlanmıştır.